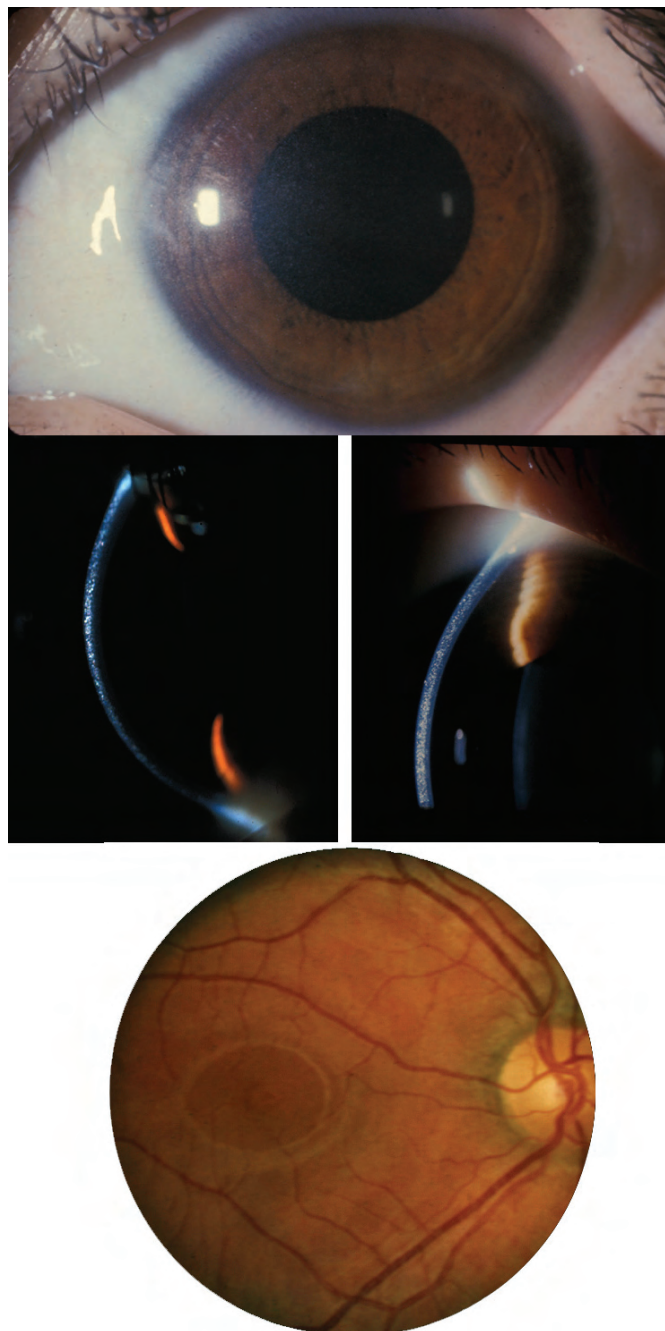


# Manifestations ophtalmologiques de la cystinose

**Dr Bernard PUECH** bpuech@nordnet.fr  
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie  
Hôpital Roger Salengro.  
LILLE FRANCE

**MIM NUMBER OMIM** 219800, 219750, 219900, 606272



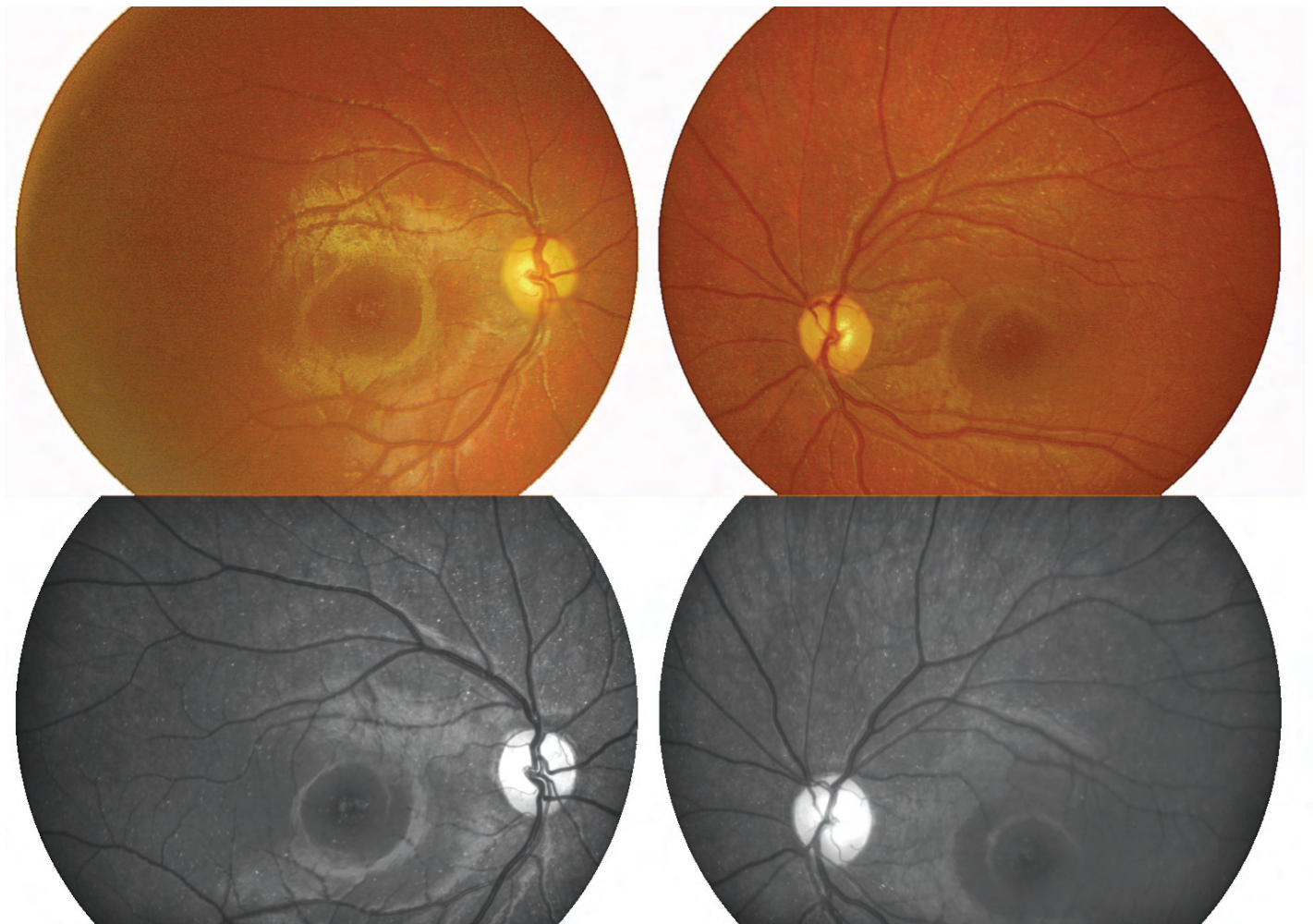
**Fig. 1:** Patient où les lésions cornéennes sont à minima, le piqueté semble épithélial, mais il est déjà situé dans la partie antérieure de la cornée. Le fond d'œil ne présente aucun dépôt visible, la papille et la macula sont entourées d'un halo blanchâtre (Courtoisie du Pr Jean-Jacques Delaey).

**Synonymes:** Cystinose néphropathique, maladie de Lignac-Fanconi, thésaurismose, maladie de surcharge lysosomiale, Abderhalden-Kaufmann-Lignac syndrome, Lignac-Fanconi Disease, cystinosis nephropathic syndrome, cystinosis infantile nephropatic syndrome, cystinosis late-onset juvenile or adolescent nephropatic syndrome, lysosomal cystine transport protein defect of, cystinosis ocular nonnephropatic syndrome, CTNS.

## 1 Généralités

Maladie caractérisée par une accumulation de cystine dans les lysosomes de l'organisme. Les dépôts de cystine, sous forme de cristaux, sont principalement localisés dans les cellules réticulo-endothéliales et notamment dans les reins, la moelle osseuse, le pancréas, les muscles, le cerveau et les yeux. L'affection est très hétérogène et la forme infantile, la plus grave, comporte une insuffisance tubulaire rénale, un retard de croissance avec nanisme, une hypothyroïdie et une atteinte oculaire sévère.

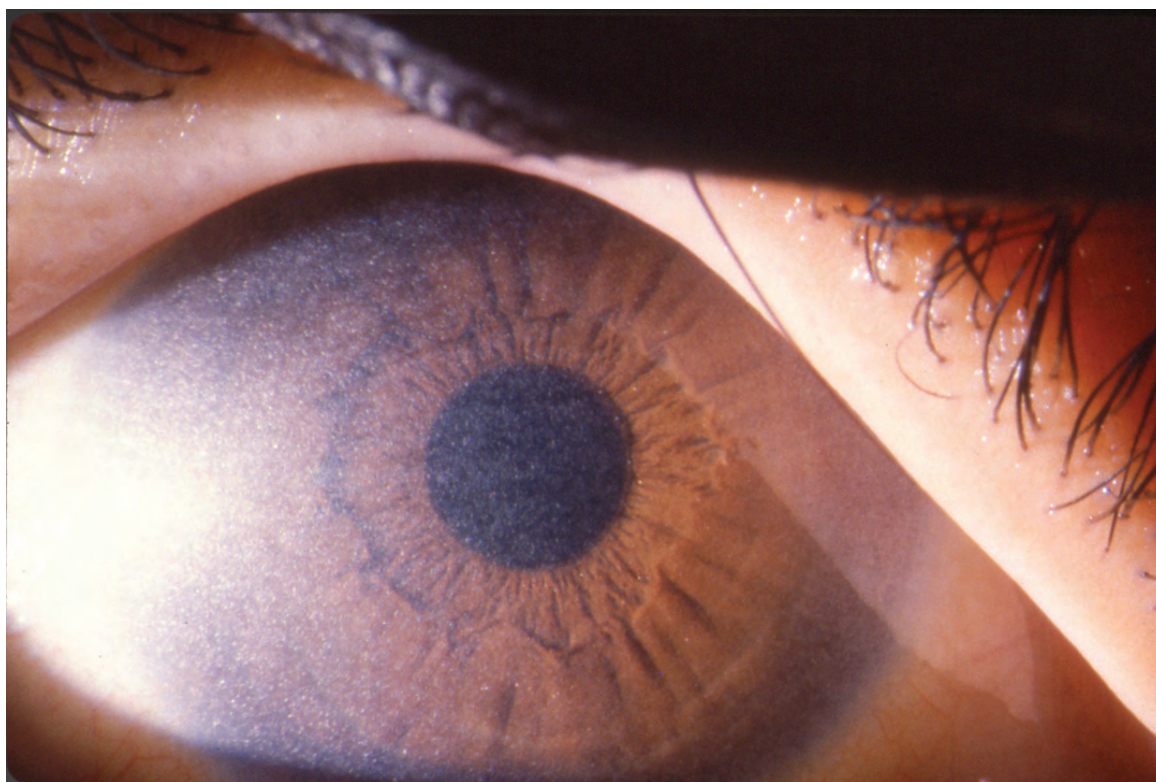
L'affection est réputée rare, 1/100.000 à 1/200.000 naissances mais elle est plus fréquente chez les Européens et notamment dans certaines régions avec un effet fondateur probable. C'est ainsi qu'en France la fréquence peut aller jusqu'à 1/26000 en Bretagne alors qu'elle est estimée à 1/325000 naissances dans le reste de la France<sup>3</sup>.



**FIG. 2 :** Enfant de 4 ans avec érosions cornéennes récidivantes, microcristaux intra cornéens sous épithéliaux et nombreux cristaux intra-rétiniens en maculaire et sur l'ensemble du pôle postérieur. Les ponctuations rétiniennes apparaissent plus fines que les ponctuations de la dystrophie cristalline de Bietti.



C'est en 1903 que Emil Abderhalden, décrit le premier la maladie. L'affection est de transmission autosomique récessive <sup>1</sup>. Dans les années 1980, on découvre que certains hétérozygotes ont des anomalies du métabolisme de la cystine avec un taux six fois plus élevé de cystine dans leurs leucocytes. En 1995 <sup>10</sup> le gène responsable de la maladie est localisé en 17p13 puis individualisé en 1998 <sup>14</sup>, sous le nom de cystinosine (CTNS). Ce gène code pour une protéine membranaire intégrale (qui traverse la bicouche phospholipidique de la membrane) de 367 aminoacides et qui transporte la cystine hors des lysosomes. Son altération a pour conséquence l'accumulation de cystine dans les lysosomes de tous les tissus. On distingue plusieurs formes selon le type de mutation et sa gravité. La forme infantile était antérieurement mortelle sans traitement. Elle apparaissait avant un an et le stade terminal de l'insuffisance rénale avait lieu vers 10 ans avec dépôts cornéens, retard de croissance, hypothyroïdie, diabète insulino-dépendant, hépato-splénomégalie, hypertension portale, atteinte cérébrale et musculaire, la forme juvénile est grave et ressemble à l'infantile, les dépôts cornéens précédant la découverte de la tubulopathie. La forme de l'adulte est cornéenne et bénigne elle ne donne ni néphropathie, ni rétinopathie. Le syndrome de Toni-Debré-Fanconi apparaît au décours de la maladie. Le diagnostic anténatal est possible.

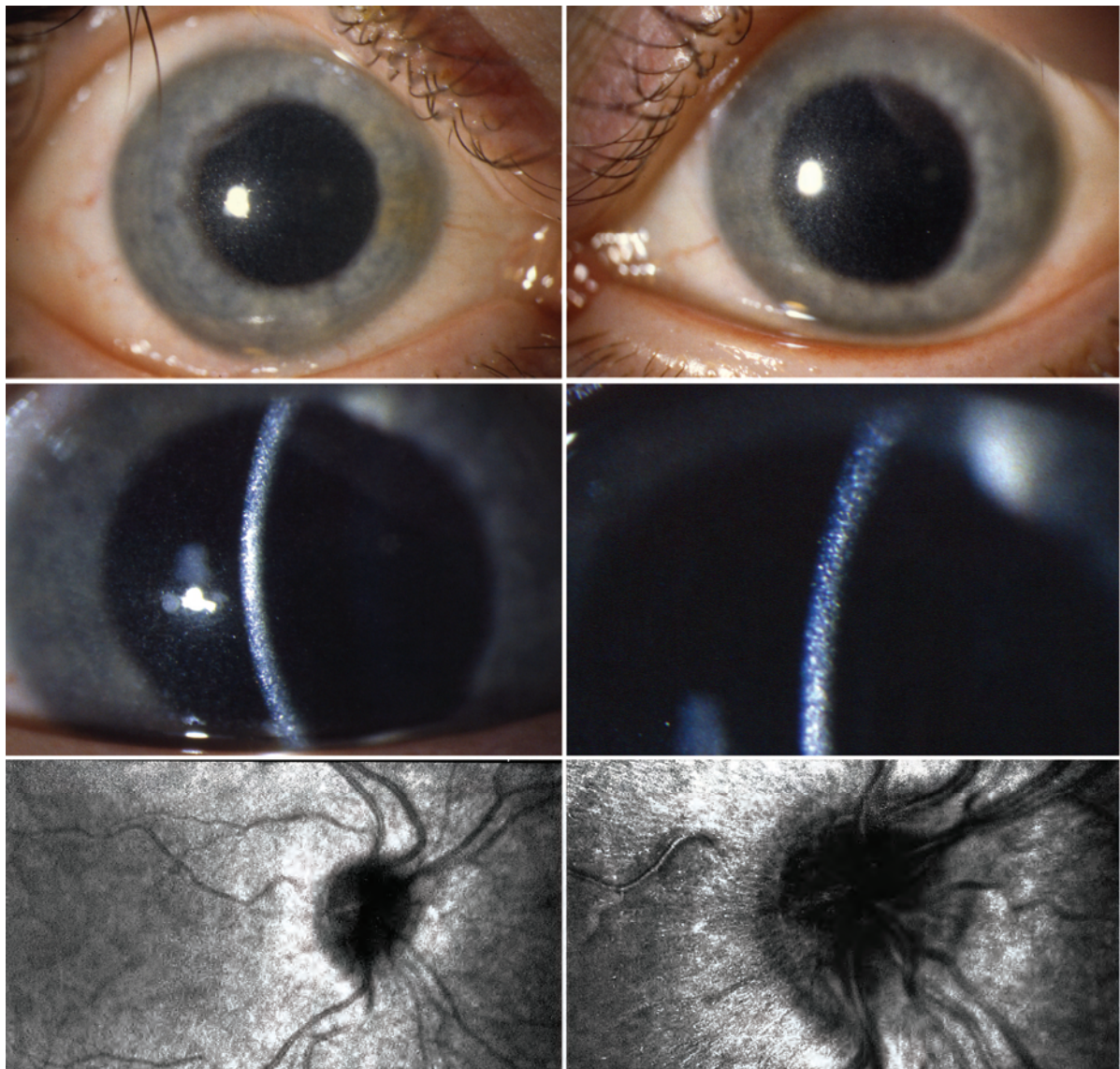


**Fig. 3 :** La cornée devient opalescente et l'on distingue en lumière directe quelques punctuations iriennes un peu plus blanches.

## 2 Aspect clinique :

2.1. Pour la forme infantile, les cristaux cornéens en lampe à fente apparaissent dès le 16ème mois d'âge, ils sont très superficiels, en forme d'aiguille, très réfringents et limités à la région limbique, puis ils évoluent en nombre, vers le centre cornéen et en profondeur dans le stroma et l'endothélium <sup>2</sup>. Ils sont accompagnés de cristaux intra-conjonctivaux moins visibles et non réfringents mais qui donnent à la conjonctive un aspect glacé (fig 1). Il existe une

photophobie qui s'accompagne souvent d'un blépharospasme avec sensation de corps étranger et d'une fragilité anormale de l'épithélium pouvant donner kératite ponctuée superficielle et érosions récidivantes. La cornée devient alors opalescente et la photophobie mineure du début devient plus importante. Dans les formes historiques, les lésions cornéennes peuvent se compliquer de kératite en bandelette <sup>13</sup>. Lorsque la maladie est évoluée, la face antérieure de l'iris présente également des cristaux blanchâtres dont certains superficiels sont parfaitement visibles (fig 2). Ces dépôts peuvent entraîner synéchies et parfois glaucome par fermeture de l'angle. Tout comme certaines personnes très sensibles à la lumière vive éternuent (photoc sneeze reflex), certains patients présentent ces crises d'éternuement lors du passage du noir à la lumière vive où lors d'un simple fond d'œil <sup>9</sup>. Lorsque le traitement à la cystéamine est instauré précocement, les lésions peuvent disparaître totalement ou n'apparaître que minimales.



**Fig. 4 :** Enfant de 9ans avec insuffisance rénale depuis l'âge de 14 mois, greffée à deux reprises. Céphalées et photophobie. L'acuité après correction est de 6/10 ODG. Au champ visuel, il existe un déficit arciforme supérieur, les PEV ont un discret retard de latence et l'ERG est normal. La conjonctive est hyperhémisée, l'œil larmoyant, la cornée trouble est le siège de multiples ponctuations situées dans toute son épaisseur, au fond d'œil la papille semble entourée d'un halo blanchâtre qui au fort grossissement se révèle être une multitude de ponctuations réfringentes qui semblent suivent les fibres visuelles.



2.2. La rétinopathie peut être observée dans les formes les plus sévères dès l'âge de 5 semaines (Wong Arch ophth 1967) et précéder les dépôts cornéens <sup>16</sup>. Elle est constituée de ponctuations rétinienne blanches et réfringentes dispersées sur l'ensemble de la rétine et autour du nerf optique donnant un reflet mordoré rétinien du pôle postérieur (fig. 2 et 4) <sup>4</sup>. Ces ponctuations s'accompagnent en angiographie de petites plages de rétine dépigmentée (patches of depigmentation) visibles surtout en périphérie. Elles sont plus visibles en temporal et sont bilatérales et symétriques. La rétinopathie évolue vers une atrophie globale des tissus rétiniens avec apparition en périphérie de pigmentations en mottes et au centre d'une atrophie maculaire (fig.6)<sup>15, 5</sup>.

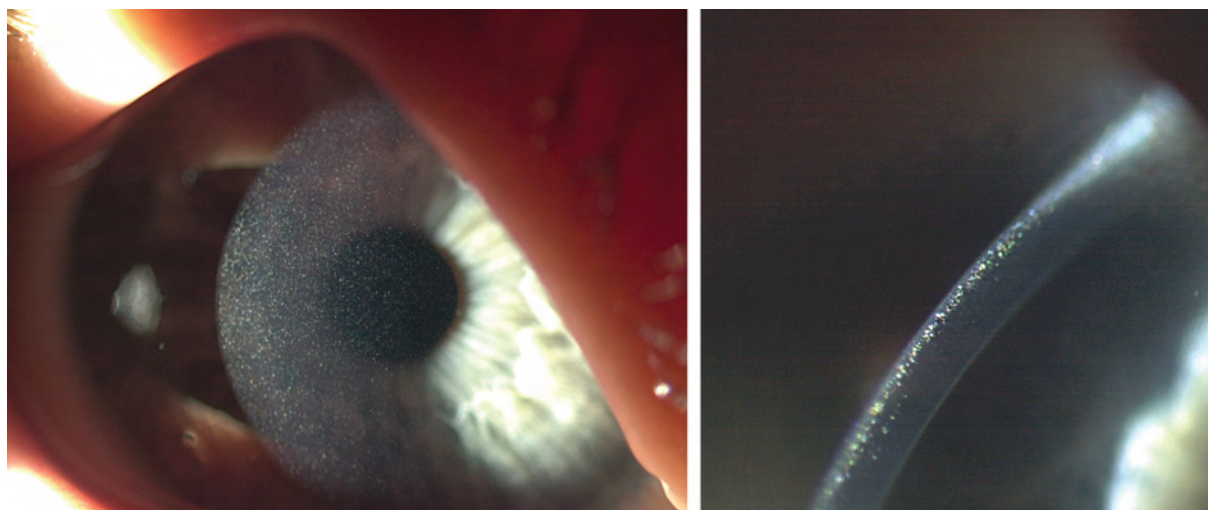
2.3. Parallèlement aux signes oculaires précoces l'altération rénale débute par une perte en eau et en électrolytes, une aminoacidurie, glycosurie, phosphaturie, hypercalciurie, et acidose hypochlorémique. On observe également dans les premiers signes un retard de croissance et un hypothyroïdisme.

### 3 Examens complémentaires indispensables :

#### 3.1. Autofluorescence

Les clichés en autofluorescence sont difficiles à obtenir en raison de la photophobie majeure des patients. Les cristaux sont réputés non-autofluorescents, nous n'avons pu les observer. Les plages d'atrophie chorioretiniennes sont hypofluorescentes.

3.2 Les indications de l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine sont discutables.. En angiographie fluorescéinique les îlots d'hypofluorescence correspondent aux plages arrondies d'atrophie chorioretinienne.



**Fig. 5 :** Les cristaux sont sous-épithéliaux et particulièrement évidents en lumière rasante.

#### 3.3. Examens fonctionnels

La vision chromatique peut être normale ou altérée de type bleu-jaune. Pour le champ visuel, lorsque la maladie n'est pas traitée, l'épithélium pigmenté va s'altérer progressivement et une atrophie chorioretinienne apparaît mais il est très difficile d'apprécier cette altération en raison du trouble cornéen de la photophobie et du larmoiement important.

### 3.4. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG s'altère progressivement, il est diminué en photopique et en scotopique et de façon plus ou moins majeure selon le stade de la maladie. L'EOG s'altère également et suit l'altération de l'ERG.

## 4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. Antérieurement, avant le traitement par cystéamine, l'évolution était sévère et l'insuffisance rénale conduisait à la greffe de rein. En cas de transplantation, la cystéamine doit nécessairement être poursuivie.

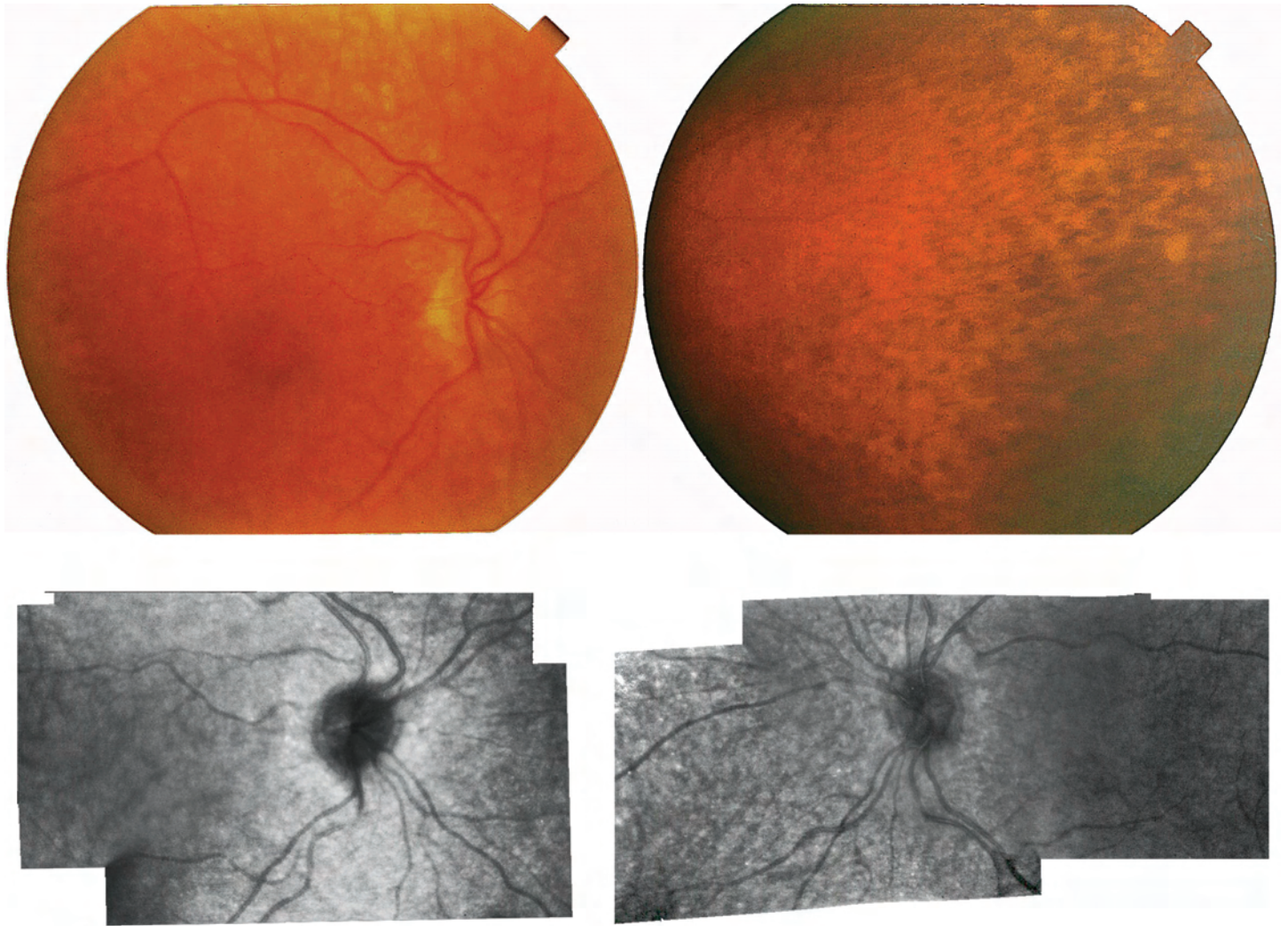
4.2. Les nouveaux traitements permettent maintenant d'éviter ou de repousser cette intervention. Cependant, il semble que le traitement soit surtout efficace pour les reins et que les autres organes y soient moins sensibles. La maladie oculaire peut donc encore évoluer mais de façon beaucoup plus lente. Pour cette raison, on instille en plus et localement un collyre à la cystéamine, malgré le traitement concomitant par voie orale.

## 5. Formes atypiques et lésions associées

5.1. Selon le type de mutation, la maladie peut apparaître de façon infantile, juvénile ou adulte. La gravité étant inversement proportionnelle à l'âge d'apparition des premiers signes. Certaines mutations semblent assez bénignes et ne donnent qu'une atteinte<sup>2,12</sup> et inversement une autre mutation a été décrite pour donner une forme exceptionnelle, constituée d'un syndrome rénal de Fanconi sans qu'aucune autre atteinte ne puisse être observée jusqu'au stade terminal de l'affection rénale<sup>8</sup>.

5.2. Les lésions associées à l'atteinte oculaire sont multiples et ont déjà été envisagées, la plus sévère étant l'altération de la fonction rénale. Il faut également considérer et traiter selon leur gravité l'hypothyroïdisme, le diabète, le nanisme, l'encéphalopathie, la myopathie, les fausses routes alimentaires et les complications pulmonaires.

**6. Histologie:** L'excès de cystine est présent dans tous les tissus (cerveau, glandes, muscles, tissus osseux). Il existe de nombreuses descriptions histopathologiques des lésions oculaires de la cystinose<sup>15</sup>. Les cristaux de cystine sont solubles aux solvants aqueux mais ils persistent en utilisant l'alcool absolu. On les observe alors en intracellulaire entourés d'une membrane lysosomiale. Il s'agit de L-cystine. Leur forme varie, ainsi dans la conjonctive ils sont hexagonaux ou rectangulaires, intra ou extra cellulaires et plus abondants dans le stroma et la région sous-épithéliale de la paroi des vaisseaux. Dans la cornée ils ont la forme d'aiguilles et sont orientés de façon parallèle aux lames du stroma cornéen. On trouve des cristaux dans la sclère, l'iris, le corps ciliaire, la choroïde et l'épithélium pigmenté. Certains histopathologistes ne trouvent pas de cristaux dans la rétine, le nerf optique, le cristallin et le vitré, mais d'autres en trouvent<sup>7</sup>. Au niveau de la rétine, on observe des plages de dégénérescence de l'épithélium pigmenté, des migrations pigmentaires et une dégénérescence des segments externes des photorécepteurs.



**FIG. 6 :** Enfant de la fig.4, 10 ans plus tard à un stade plus évolué de la rétinopathie. La cataracte ne permet plus l'observation correcte du fond d'œil et les cristaux intra rétiniens sont bien présents mais ils ne sont visibles qu'au Scanner laser ophtalmoscope. Une pigmentation rétinienne atypique peut être observée au niveau de la rétine périphérique.

## 7. Aspect thérapeutique

7.1. La cystéamine utilisée depuis 1976, a été reconnue comme traitement de la cystinose en 1994. Le traitement est actuellement complété par des suppléments hydro électrolytiques (bicarbonate de sodium, phosphore), vitaminiques (vitamine D) et de l'indométacine. Ce traitement a considérablement augmenté la survie des patients et cette survie peut aller pour les formes sévères et lorsqu'il est pris précocement, jusqu'à la cinquième décennie et plus. La cystéamine transforme en intra-lysosomal la cystine en cystéine et cette dernière peut quitter la cellule malgré l'anomalie de transport de la cystine. Avec ce traitement la fonction rénale est préservée, l'encéphalopathie et l'atteinte musculaire sont également sensibles au traitement mais de moindre façon <sup>11</sup>.

7.2. Localement pour les yeux, un collyre à la cystéamine doit être instillé. Le collyre s'oxyde en disulfite, il doit être utilisé à température ambiante pour une durée d'une semaine. Il va faire disparaître progressivement les dépôts ou empêcher leur apparition. Le traitement

symptomatique des kératites ponctuées superficielles et des érosions doit également envisagé tout en n'oubliant pas de prescrire des verres teintés pour la photophobie. En ce qui concerne la rétinopathie, lorsque les dépôts ont déjà eu lieu, l'altération histologique semble bien continuer à évoluer pour son propre compte, cependant l'absence de rétinopathie sur une population de canadiens français atteints de cystinose et traités à long terme laissent espérer l'efficacité du traitement lorsqu'il est pris précocement avec une bonne compliance.

## **8. Diagnostic positif et différentiel**

8.1. Le diagnostic est fait par la présence de la néphropathie qui s'associe aux dépôts cornéens et à un taux élevé de cystine dans les leucocytes. La rétinopathie n'est pas toujours observée précocement, mais les punctuations rétiniennes peuvent être observées à partir de l'âge de cinq semaines<sup>16</sup>.

8.2. Le vrai diagnostic différentiel ne devra être envisagé, qu'en l'absence d'élévation de la cystine dans les leucocytes et à un âge beaucoup plus tardif que dans les formes oculaires non accompagnées. Ce sera essentiellement la dystrophie cornéenne de Bietti. Cette dernière ne donne en effet pas d'atteinte rénale mais une rétinopathie caractéristique redoutable que l'on s'efforcera de dépister.

### **Ce qu'il faut retenir pour la cystinose**

- **La cystinose est une affection héréditaire récessive autosomique**
- **Le gène « cystinosine », responsable de l'affection, encode un acide aminé, la cystinosine, qui joue un rôle dans le transport de la cystine hors du lysosome**
- **La maladie est donc liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes.**
- **l'accumulation de cystine dans les lysosomes touche tous les tissus de l'organisme.**
- **La maladie présente une forme infantile, une forme juvénile et une forme de l'adulte**
- **Elle fait partie en ophtalmologie du groupe des cristalopathies.**
- **L'atteinte oculaire est précoce et son observation contribue au diagnostic**
- **Ses cristaux s'observent sans difficulté sur la cornée et au fond d'œil .**
- **La rétinopathie atrophique compliquée n'est pas toujours présente, elle est de type rod-cone.**
- **Le traitement spécifique par cystéamine se fait par voie orale et locale (collyre).**

### **Bibliographie:**

- 1) Abderhalden E.: Familiäre Cystindiathese. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, Strassburg, 1903, 38: 557-561.
- 2) Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res.* 2000;47:17-23.
- 3) Bois, E.; Feingold, J.; Frenay, P.; Briard, M.-L. : Infantile cystinosis in France: genetics, incidence, geographic distribution. *J. Med. Genet.* 13: 434-438, 1976
- 4) Dufier JL, Dhermy P, Gubler MC, et al. Ocular changes in long-term evolution of infantile cystinosis. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1987;8:131-7.
- 5) Dureau P, Broyer M, Dufier JL. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:142-6.



- 6) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002;347:111–21. Wong VG, Lietman PS, Seegmiller JE. Alterations of pigment epithelium in cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1967;77:361–9.
- 7) Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1987;316:971–7.
- 8) Kalatzis, V.; Cohen-Solal, L.; Cordier, B.; Frishberg, Y.; Kemper, M.; Nuutinen, E. M.; Legrand, E.; Cochat, P.; Antignac, C. : Identification of 14 novel CTNS mutations and characterization of seven splice site mutations associated with cystinosis. *Hum. Mutat*. 20: 439-446, 2002.
- 9) Katz B, Melles RB, Swenson MR, Schneider JA Photoc sneeze reflex in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol*. 1990 Dec;74(12):706-8.
- 10) McDowell, G. A.; Gahl, W. A.; Stephenson, L. A.; Schneider, J. A.; Weissenbach, J.; Polymeropoulos, M. H.; Town, M. M.; van't Hoff, W.; Farrall, M.; Mathew, C. G. : Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nature Genet*. 10: 246-248, 1995.
- 11) Müller M, Baumeier A, Ringelstein E, Husstedt I.: Long-term tracking of neurological complications of encephalopathy and myopathy in a patient with nephropathic cystinosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2008 Jul 18;2:235.
- 12) Phornphutkul C, Anikster Y, Huizing M, Braun P, Brodie C, Chou JY, Gahl WA. : The promoter of a lysosomal membrane transporter gene, CTNS, binds Sp-1, shares sequences with the promoter of an adjacent gene, CARKL, and causes cystinosis if mutated in a critical region. *Am J Hum Genet*. 2001 Oct;69(4):712-21. Epub 2001 Aug 14
- 13) Nesterova G, Gahl W. : Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jun;23(6):863-78. Review.
- 14) Town, M.; Jean, G.; Cherqui, S.; Attard, M.; Forestier, L.; Whitmore, S. A.; Callen, D. F.; Gribouval, O.; Broyer, M.; Bates, G. P.; van't Hoff, W.; Antignac, C. : A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genet*. 18: 319-324, 1998.
- 15) Tsilou E, Zhou M, Gahl W, Sieving PC, Chan CC. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jan-Feb;52(1):97-105.
- 16) Wong VG, Lietman PS, Seegmiller JE. Alterations of pigment epithelium in cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1967;77:361–9.